



<sup>1</sup>Центральный  
НИИ  
эпидемиологии  
Роспотребнадзора  
<sup>2</sup>Московский НИИ  
глазных болезней  
им. Гельмгольца

# Коррекция атипичной реакции на стероидную терапию у детей с иммуновоспалительными заболеваниями

Т.В. Величко<sup>1</sup>, В.В. Лебедев<sup>1</sup>, Л.А. Катаргина<sup>2</sup>, О.С. Слепова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Татьяна Владимировна Величко, tv@ax.ru

*В статье рассмотрены различные клинические варианты атипичной реакции на стероидную терапию у больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями. Предложен способ фармакологической коррекции данных нарушений, основанный на регуляторном характере действия препарата Имунофан на клетки иммунной и окислительно-антиокислительной системы. Применение регуляторного пептида Имунофан позволяет повысить эффективность противовоспалительной терапии у больных, резистентных к глюкокортикостероидам, добиться ремиссии и улучшить прогноз заболевания.*

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные заболевания, увеиты, глюкокортикостероиды, стероидная резистентность, регуляторные пептиды, Имунофан

## Введение

Среди большой группы иммуновоспалительных заболеваний органа зрения эндогенные увеиты остаются широко распространенной патологией сосудистой оболочки глаза у взрослых и детей. В детском возрасте увеиты протекают особенно тяжело, для них характерно хроническое рецидивирующее течение и большое количество осложнений [1]. В настоящее время основными средствами патогенетической терапии хронических эндогенных увеитов являются глюкокортикостероиды [2, 3].

Следует отметить, что глюкокортикостероиды являются наиболее эффективным средством лечения большинства хронических воспа-

лительных заболеваний, поскольку оказывают влияние на все фазы воспаления, независимо от его природы [4]. Лечебное действие глюкокортикостероидов обусловлено мощным противовоспалительным эффектом, который связан с ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию провоспалительных цитокинов и их взаимодействие с клетками-мишенями [4]. Однако терапевтическая эффективность стероидов при лечении хронических увеитов составляет не более 50% и обеспечивает только частичную ремиссию [3].

Пациенты с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями получают стероидные препараты

в течение длительного времени (годы), а иногда пожизненно. В процессе длительной стероидной терапии у значительной части больных формируется атипичная реакция на вводимые глюкокортикостероиды. В клинической практике можно выделить три основные формы атипичной реакции на стероидную терапию: низкая чувствительность, стероидная резистентность, стероидная зависимость.

Низкая чувствительность к стероидной терапии проявляется отсутствием выраженного терапевтического действия, что требует увеличения дозы глюкокортикостероидных препаратов. Однако с повышением дозировки возрастает и выраженность побочных эффектов. Увеличение дозировки стероидных препаратов лишь на короткое время обеспечивает повышение противовоспалительного и терапевтического действия. В дальнейшем формируется стероидная резистентность к проводимой терапии.

Известным способом повышения эффективности проводимой терапии является совместное применение стероидных и цитостатических препаратов у больных системными аутоиммунными заболеваниями [5, 6]. Однако такая комплексная терапия вызывает усиление имеющихся побочных эффектов вплоть до развития токсических кризов.

Кроме возникновения резистентности в процессе длительной те-



Таблица 1. Клинические формы увеитов

Клиническая форма увеита	Одностороннее поражение	Двустороннее поражение	Всего, абс. (%)
Передний	2	4	6 (15%)
Периферический	4	16	20 (50%)
Задний	2	6	8 (20%)
Панувеит	–	6	6 (15%)

рапии глюкокортикостероидными препаратами в клинической практике встречаются стероидорезистентные формы заболевания. Нередки случаи формирования у пациентов стероидной зависимости, когда рецидив заболевания возникает в ближайшие 2–3 недели после успешно проведенного курса терапии и последующей отмены глюкокортикостероидных препаратов. В настоящее время не существует лекарственных средств, способных преодолевать атипичные реакции на стероидную терапию. Нами было проведено исследование с целью разработки метода лекарственной терапии, позволяющего преодолевать атипичные реакции на применение глюкокортикостероидов у детей с иммуновоспалительными заболеваниями.

## Материалы и методы

Клинические исследования проведены на базе МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца совместно с ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. В исследование было включено 40 пациентов (дети 3–15 лет) с хроническими эндогенными увеитами различной локализации (табл. 1) и этиологии (табл. 2). Длительность заболевания составила от 1 года до 9 лет. Все пациенты длительно получали традиционную противовоспалительную терапию: стероидные препараты местно в инстилляциях и парабульбарно ( $n = 40$ ), системно (внутри в таблетках) ( $n = 12$ ), в сочетании с циклоспорином ( $n = 6$ ). По эффективности проводимой терапии все пациенты были разделены на низко-терапевтические группы. Низкая чувствительность к проводимой стероидной терапии – отсутствие выраженного терапевтического действия, требующее повышения дозы лекарственного

препарата, – отмечена у 20 пациентов. В данной группе больных применение стандартной дозы дексаметазона (0,5 мл парабульбарно в сочетании с трехкратными инстилляциями в конъюнктивальную полость) не оказывало ожидаемого противовоспалительного эффекта и практически не меняло клиническую картину увеита.

Резистентность к кортикостероидной терапии – реакция организма, при которой увеличение дозы лекарственного вещества не вызывает достижения адекватного терапевтического эффекта, – выявлена у 11 пациентов. Учитывая длительное и тяжелое течение увеита с развитием осложнений у пациентов данной группы, местная стероидная терапия была усилена системной терапией (преднизолоном – у 5 больных, циклоспорином – у 6 больных). Однако даже при увеличении дозы лекарственных препаратов не удалось добиться противовоспалительного эффекта и достичь ремиссии заболевания. У 7 детей данной группы клинически отмечался вялотекущий увеит с постепенным прогрессированием осложнений. У 4 детей с ревматоидными увеитами клинически отмечали обострение суставного и увеального процесса, несмотря на сочетанную терапию (дексаметазон + метотрексат, дексаметазон + циклоспорин).

У 9 пациентов отмечено формирование лекарственной зависимости (лекарственная зависимость – возникновение рецидива заболевания после успешно проведенного курса терапии при снижении дозы глюкокортикостероидных препаратов, так называемый синдром отмены). Пациенты данной группы хорошо отвечали на проводимую стероидную терапию. Применение стандартных схем терапии (де-

Таблица 2. Этиологическая структура хронических увеитов

Этиология	Количество пациентов, n (%)
Инфекционные	12 (30%)
Инфекционно-аллергические	8 (20%)
Аутоиммунные	14 (35%)
Идиопатические	6 (15%)

ксаметазон 0,5 мл парабульбарно 1 р/сут в течение 10 дней в сочетании с трехкратными инстилляциями 0,1% раствора дексаметазона) обеспечивали хороший противовоспалительный эффект. Однако неоднократные попытки отмены дексаметазона с медленным снижением дозы в течение 3–4 недель приводили к развитию нового обострения увеита в ближайшие сроки после отмены препарата (от 2 недель до 1 месяца).

У 10 детей диагностирована непереносимость глюкокортикостероидных препаратов. В данной группе пациентов применение стандартных дозировок и схем терапии сопровождалось развитием местных и/или системных побочных эффектов (табл. 3). Снижение разовой дозы или кратности введения стероидных препаратов не обеспечивало необходимого противовоспалительного эффекта.

С целью коррекции атипичной реакции на кортикостероидные препараты нами был предложен принцип регуляторной патогенетической терапии, основанный на экспериментальных данных о восстановлении под действием регуляторных пептидов чувствительности лейкоцитарных клеток к дексаметазону [7]. В качестве регуляторного пептида нами был использован гексапептид Имунофан. Препарат обладает выраженным регуляторным действием на клетки иммунной [8] и окислительно-антиокислительной системы [9], а также регулирует активность АТФ-зависимых транспортных систем [10].

Имунофан (0,005% раствор для инъекций) назначали курсами в дозе 0,5–5 мкг/кг массы тела, ежедневно или через день в течение 10–20 дней. Способ введения и схема терапии варьировали и определялись клинической формой увеита



Таблица 3. Осложнения стероидной и комбинированной терапии у больных с увеитами

Осложнения	Количество пациентов, n (%)
Анемия, снижение массы тела	4 (10%)
Боли в нижних конечностях	2 (5%)
Гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	6 (15%)
Головные боли, ухудшение памяти	4 (10%)
Нефрит	1 (2,5%)
Осложненная катаракта	30 (75%)
Панкреатит	2 (5%)
Повышение внутриглазного давления	4 (10%)
Синдром Кушинга	2 (5%)
Стоматит	2 (5%)
Токсический гепатит (метотрексат)	1 (2,5%)
Увеличение массы тела, эндокринопатия	4 (10%)
Эпителиально-эндотелиальная дистрофия	5 (12,5%)

и чувствительностью к проводимой терапии (клинико-терапевтической группой).

При поражении передних отделов глаза (кератиты, кератоувеиты) Имунофан вводили субконъюнктивально по 0,5 мл 1 р/сут ежедневно, курс лечения 7–10 инъекций. При недостаточно выраженной положительной динамике и имеющейся резистентности к стероидной терапии местное введение Имунофана сочетали с внутримышечным введением препарата (по 1,0 мл ежедневно). При поражении преимущественно задних отделов глаза (периферические, задние увеиты, ретиноваскулиты) и генерализованных увеитах Имунофан вводили парабульбарно по 0,5–1,0 мл в сочетании с внутримышечным введением данного препарата 1 р/сут ежедневно, курс лечения 15–20 инъекций.

У больных со стероидной зависимостью отмену стероидного препарата проводили более длительно – в течение 2–3 недель на фоне применения Имунофана. Регуляторный пептид вводили внутримышечно по 1,0 мл ежедневно в течение 5 дней, далее через день, курс 10 инъекций.

Эффективность терапии оценивали по клинико-иммунологическим показателям, в том числе по

динамике количества аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), и по улучшению клинического течения заболевания. Повторные курсы проводили по результатам динамики клинических и иммунологических показателей через 1–3–6 месяцев.

### Результаты и их обсуждение

Исследование, проведенное у больных с хроническими увеитами, длительно получающих стероидную терапию, показали, что назначение регуляторного пептида Имунофан уже после первого курса применения позволяет добиться ремиссии воспалительного процесса у 38% больных, резистентных к стероидной терапии. Положительная клиническая динамика наблюдается у большинства больных на 4–6-е сутки от начала терапии. Клинически отмечается исчезновение преципитатов, уменьшение клеточной взвеси и частичное рассасывание помутнений в стекловидном теле, уменьшение экссудативных реакций, рубцевание хориоретинальных очагов. После проведенного лечения отмечается улучшение большинства иммунологических показателей: снижение СОЭ, количества ЦИК, концентрации провоспалительных медиаторов, снижение аутоенсибилизации к антигенам роговицы, хрусталика и сетчатки; исчезновение показателей вирусной репликации.

При систематическом применении Имунофана курсами в течение года эффективность противорецидивной терапии возрастает, что позволяет стабилизировать увеальный процесс в 15% случаев, а в 75% случаев достичь стойкой ремиссии.

Следует также подчеркнуть, что применение регуляторного пептида Имунофана позволяет не только добиться стабилизации воспалительного процесса у больных, получающих системную терапию, но и снизить дозу получаемых стероидных препаратов.

### Выводы

Включение в схему лечения регуляторного пептида Имунофан поз-

воляет повысить эффективность терапии у больных с хроническими увеитами, добиться стойкой ремиссии заболевания и избежать синдрома отмены глюкокортикостероидов. Полученные клинические данные позволяют рассматривать Имунофан как эффективное средство для преодоления стероидной резистентности у больных, получающих глюкокортикостероидные препараты [11].

### Клинический пример

Больной 3., 8 лет. Клинический диагноз: хронический ювенильный олигоартрит. Двусторонний хронический вялотекущий иридоциклит, осложненное течение. Осложненная катаракта OD < OS, лентовидная дистрофия роговицы OD < OS.

Наблюдался в НИИ ревматологии РАМН. Базовая терапия в течение последних 2 лет включает три группы препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, стероиды и цитостатик): Вольтарен 25 мг 3 р/сут; метотрексат 1 таб. 3 р/нед; Кеналог 40 или Дипроспан внутрисуставное введение 1 р/нед. Кроме того, местно применяется дексаметазон 0,1% и Наклоф 3 р/сут инстилляцией. Однако несмотря на проводимую терапию, в течение полугода отмечались непрерывные обострения суставного синдрома и увеита.

Клинически диагностирована резистентность к проводимой терапии и дальнейшее прогрессирование заболевания: суставные боли (в коленных и тазобедренных суставах) усилились, появились ночные боли, отмечено формирование сгибательных контрактур. Увеит носит непрерывно рецидивирующий характер. Из-за развития и прогрессирования поствоспалительных осложнений (дистрофия роговицы, катаракта) резко снижена острота зрения (слева 0,01; справа 0,7). Кроме того, применение базовой терапии сопровождается явлениями интоксикации (субфебрилитет, снижение массы тела, анемия).

При иммунологическом обследовании выявлено увеличение суммарного IgG (2300 мг%), СОЭ



до 40 мм/ч, усиление аутоенсибилизации (титр антител к тканям роговицы, хрусталику, S-антигену сетчатки 1:512) и сенсибилизации к вирусу простого герпеса (до 8–10% в реакции бласттрансформации лимфоцитов при норме до 2,5%).

При поступлении ребенка в отделение патологии глаз у детей Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца базовая терапия была усилена местными парабульбарными инъекциями дексаметазона 0,3 мл с Дициноном 0,3 мл ежедневно. Учитывая отсутствие положительной динамики в течение недели, для купирования явления острого воспаления и повышения чувствительности к проводимой комплексной терапии принято решение добавить в схему лечения регуляторный пептид

Имунофан, обладающий противовоспалительным и иммунорегуляторным действием. Лекарственное средство вводили 1 р/сут в течение 2 недель, чередуя внутримышечный и парабульбарный способы введения препарата.

После завершения курса комплексной терапии отмечено исчезновение суставного болевого синдрома, улучшение подвижности в коленных и тазобедренных суставах, нормализация ревматологических проб и СОЭ (5 мм/ч), исчезли симптомы интоксикации. Кроме того, купировалось воспаление со стороны сосудистой оболочки глаза, повысилась острота зрения справа до 0,9; слева до 0,02.

При иммунологическом обследовании после проведенной комплексной терапии с использованием

Имунофана отмечается нормализация уровня сывороточных иммуноглобулинов, уменьшение титра антител к аутоантигенам глаза до 1:128 и значительное снижение сенсибилизации к вирусу простого герпеса (до 4% в реакции бласттрансформации лимфоцитов).

Побочных реакций при проведении комплексной терапии отмечено не было. Последующее наблюдение продемонстрировало наступление ремиссии и в отношении ревматологических и офтальмологических симптомов сроком более 8 месяцев. Проведение последующих противорецидивных курсов комплексной терапии Имунофаном позволило добиться более благоприятного течения заболевания: вместо непрерывно рецидивирующего течения – редкие рецидивы (2–3 раза в год). 🌟

## Литература

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина, 2000. 320 с.
2. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. М., 2004. 99 с.
3. Raizman M. Corticosteroid therapy of eye diseases. Fifty years later // J. Arch. Ophthalmol. 1996. Vol. 114. № 8. P. 1000–1001.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 30-е изд. Харьков: Торсинг, 1998. Т. 2. С. 28–30.
5. Kötter I, Dück H., Saal J. et al. Therapy of Behcet's disease // Ger. J. Ophthalmol. 1996. Vol. 5. № 2. P. 92–97.
6. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C. Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents // Am. J. Ophthalmol. 1983. Vol. 96. № 3. P. 275–282.
7. Шмарина Г.В. Механизмы фармакологической регуляции процессов активации и гибели лимфоцитов периферической крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 22 с.
8. Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения Имунофана при оппортунистических инфекциях // Лечащий врач. 2000. № 5–6. С. 28–29.
9. Величко Т.В. Применение Имунофана в комплексной терапии эндогенных увеитов у детей: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 154 с.
10. Новиков С.А. Гидрофильные гексапептиды – новый класс регуляторов АТФ-зависимых транспортных белков множественной лекарственной устойчивости: дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 88 с.
11. Средство преодоления стероидной резистентности: патент на изобретение № 2404792. М., 2008.

## Management of atypical response to steroids in children with immuno-inflammatory disorders

T.V. Velichko<sup>1</sup>, V.V. Lebedev<sup>1</sup>, L.A. Katargina<sup>2</sup>, O.S. Slepova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance)

<sup>2</sup> Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Tatyana Vladimirovna Velichko, tv@ax.ru

*Different clinical types of atypical response to steroids are rewied in children with chronic immuno-inflammatory disorders. For the management of atypical response, regulatory peptide Imunofan may be recommended due to the effects on immune and redox-systems cells. In steroid resistant patients, regulatory peptide Imunofan enhances efficacy of anti-inflammatory therapy, promotes induction of remission and improve the prognosis.*

**Key words:** immuno-inflammatory disorders, uveitis, corticosteroids, steroid resistance, regulatory peptides, Imunofan